



Eur päisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 551 230 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **93400024.1**

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07C 255/23, C07C 255/19, A61K 31/275**

㉔ Date de dépôt : **07.01.93**

㉓ Priorité : **08.01.92 GB 9200275**

④③ Date de publication de la demande :
14.07.93 Bulletin 93/28

④④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

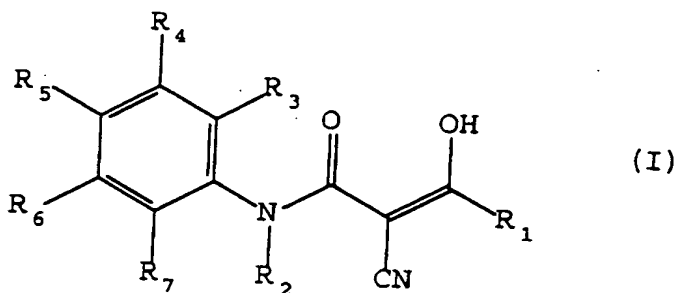
㉑ Demandeur : **ROUSSEL-UCLAF**
35, Boulevard des Invalides
F-75007 Paris (FR)

㉒ Inventeur : **Bartlett, Robert R.**
Schmittweg 23
W-6100 Darmstadt 12 (DE)
Inventeur : **Kay, David Paul**
4, Church Path
Swindon, Wiltshire (GB)
Inventeur : **Kuo, Elizabeth Anne**
8, Bullfinch Close
Dorcan, Swindon, Wiltshire (GB)
Inventeur : **Schleyerbach, Rudolf**
Finkenweg 10
W-6238 Hofheim (DE)
Inventeur : **Schwab, Wilfried**
Auf den Erlen 1D
W-6200 Wiesbaden-Auringen (DE)

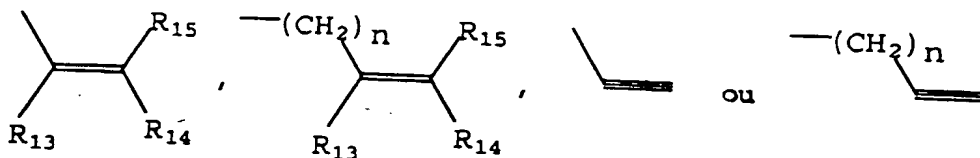
㉒ Mandataire : **Vieillefosse, Jean-Claude et al**
Roussel-Uclaf 111, route de Noisy B.P. 9
F-93230 Romainville (FR)

⑤④ Dérivés 2-cyano 3-hydroxy énamides, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et les intermédiaires obtenus.

⑤⑦ La demande concerne les produits



dans lesquels :
— R₁ représente



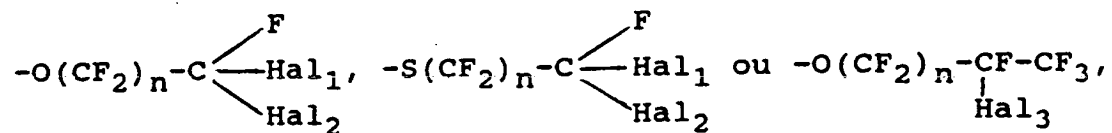
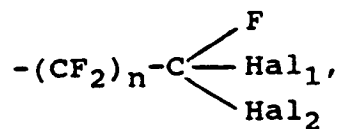
R₁₃, R₁₄ ou R₁₅ représentent H, halogène ou alkyle (C₁₋₃), n = 1, 2 ou 3,

— R₂ représente H ou alkyle (C₁₋₃),

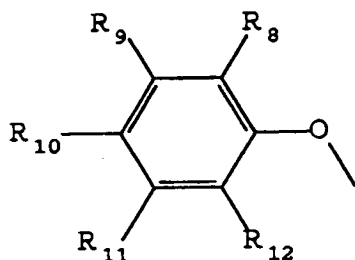
— R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ représentent H, halogène, NO₂, CN, alkyle (C₁₋₆), CO-alkyle (C₂₋₆), cycloalkyle (C₃₋₆), alcoxy ou alkylthio (C₁₋₆) ou -(CH₂)_m-CF₃, -O-(CH₂)_m-CF₃, -S-(CH₂)_m-CF₃ un radical -CF₂-Hal,

EP 0 551 230 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS



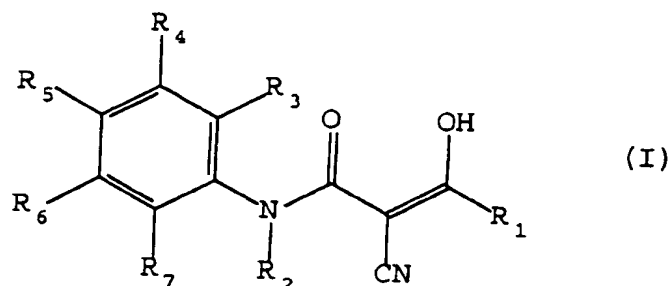
ou



avec R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂ ayant les valeurs indiquées pour R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ou forment -O-CH₂-O, leurs formes tautomères et leurs sels, ainsi que leur procédé de préparation, leur application comme médicaments notamment anti-inflammatoires, et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

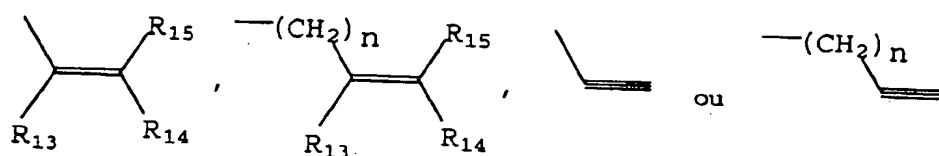
La présente invention concerne de nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-énamides, leurs formes tautomères et leurs sels, ainsi que le procédé de préparation, l'application à titre de médicaments de ces nouveaux produits et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet de nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- R_1 représente un groupement de formule :

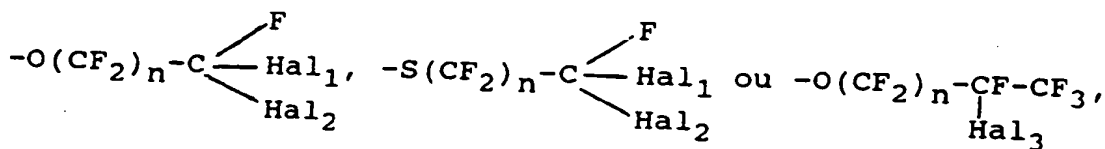
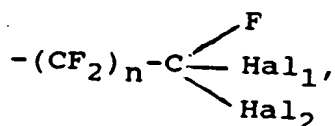


dans lequel R_{13} , R_{14} ou R_{15} représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,

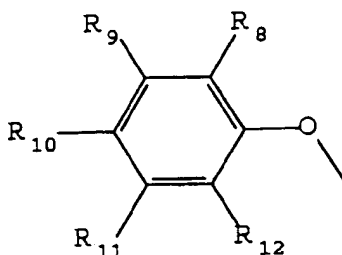
- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement nitro ou cyano, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkylcarbonyle linéaire ou ramifié renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical $-(CH_2)_m-CF_3$, $-O-(CH_2)_m-CF_3$, $-S-(CH_2)_m-CF_3$ dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3,

un radical $-CF_2-Hal$, $-OCF_2-Hal$,



dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 3, Hal , Hal_1 , Hal_2 et Hal_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène,

ou R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un groupement de formule :



dans lequel R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent l'une quelconque des valeurs indiquées ci-dessus pour R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ou R₄ et R₅ forment ensemble un groupement -O-CH₂-O et R₃, R₆ et R₇ ont la signification indiquée ci-dessus, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

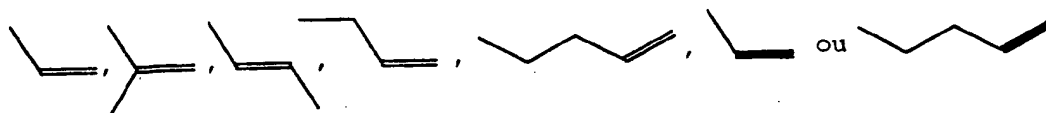
Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit :

- Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit :
- par radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, on entend un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle;
 - par radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié,
 - par radical alkylcarbonyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, on entend par exemple acétyle, éthylcarbonyle, propylcarbonyle, butylcarbonyle, isobutylcarbonyle ou isopentylcarbonyle;
 - par radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, on entend un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle;
 - par radical alkoxy comportant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend par exemple, un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire ou ramifié, pentyloxy linéaire ou ramifié, hexyloxy linéaire ou ramifié,
 - par radical alkylthio comportant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend par exemple, un radical méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio linéaire ou ramifié, pentythio linéaire ou ramifié, hexylthio linéaire ou ramifié,
 - par atome d'halogène, on entend de préférence un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.
- Les composés peuvent être, par exemple, les sels formés

Les sels d'addition avec les bases minérales ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les bases minérales tels que les sels de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris(hydroxyméthyl) aminométhane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

Parmi les produits, objet de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, un radical méthyle, éthyle, terbutyle, méthoxy, méthylthio, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, pentafluoroéthyle, bromodifluorométhoxy, cyano, nitro, un groupement phénoxy, 4-chlorophénoxy ou R₄ et R₅ forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-, R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R₁, R₃, R₆ et R₇ ont la signification déjà indiquée, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

Parmi ces derniers, on peut citer plus particulièrement les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R₁ représente un groupement:



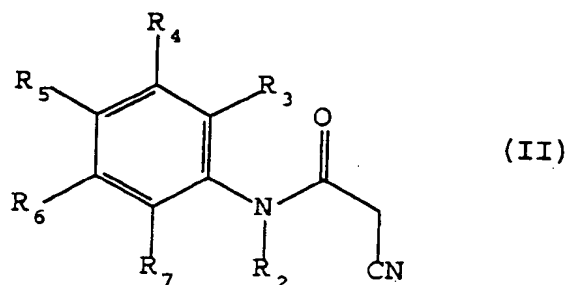
R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, de chlore ou de brome, un radical méthyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou nitro, cyano ou un groupement phénoxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

Parmi ces derniers on retient tout particulièrement les dérivés de formule (I) dont les noms suivent :

- 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hexa-2,5-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-trifluorométhoxyphényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-bromophényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2-èn-6-ynamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-hexa-2,5-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(3-méthyl-4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide;

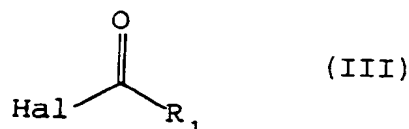
ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :

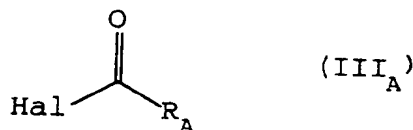


dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 ont la signification déjà indiquée, avec successivement de l'hydrure de sodium, si nécessaire en présence d'un catalyseur, puis :

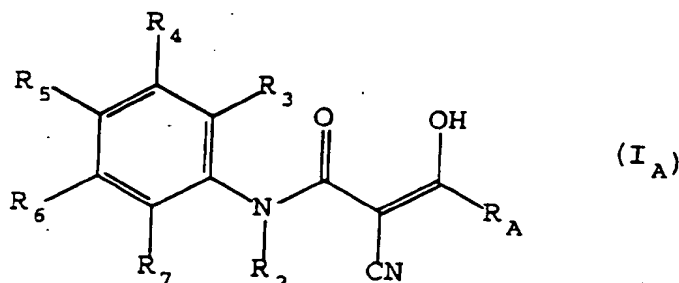
a) soit avec le composé de formule (III) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 a la signification déjà indiquée,
b) ou avec un composé de formule (III_A) :

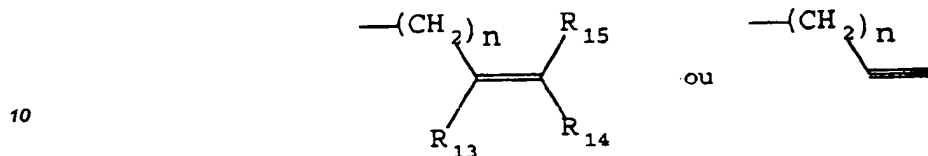


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_A représente un radical R_1 dûment protégé, pour obtenir un produit de formule (I_A) :

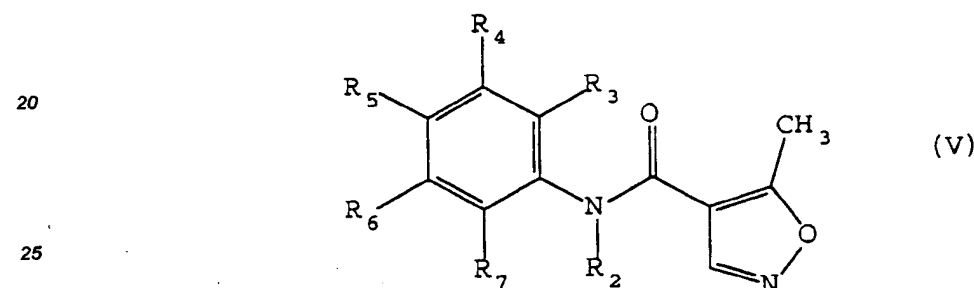


dans laquelle R_A , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 ont la signification déjà indiquée, puis, le cas échéant, déprotège le produit de formule (I_A) ainsi obtenu, pour obtenir un produit de formule (I) correspondant, que l'on isole et si désiré salifie.

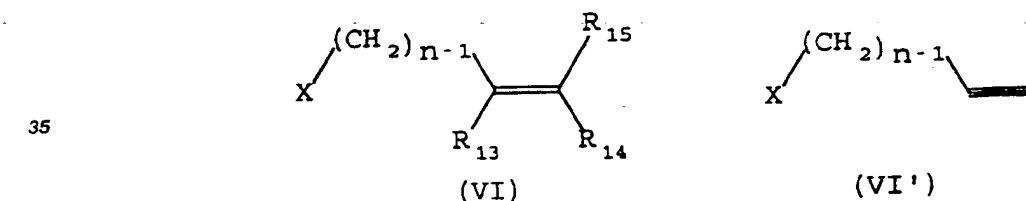
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) définie ci-dessus dans laquelle R_1 représente un groupe



15 dans lequel R_{13} , R_{14} et R_{15} ont la signification déjà indiquée et n a la valeur 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (V):



30 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 ont la signification indiquée ci-dessus avec un composé de formule (VI) ou (VI') respectivement



40 dans laquelle X représente un groupement facilement éliminable de préférence l'iode et n , R_{13} , R_{14} et R_{15} ont la définition indiquée ci-dessus, en présence d'une base forte pour obtenir le produit de formule (I) correspondant que l'on isole et si désiré salifie.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que :

- 45
- la réaction du produit de formule (II) avec l'hydruire de sodium est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le tétrahydrofuranne, le cas échéant, en présence d'un catalyseur tel que l'imidazole,
 - la réaction avec le composé de formule (III) ou (III_A) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le tétrahydrofuranne à basse température, soit aux environs de 0°C, soit dans certains cas à une température comprise entre -50° et -80°C,
 - 50 - le dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) peut être par exemple le fluorure de propynoyl, préparé in situ par action d'acide propiolique sur du fluorure de benzoyle,
 - le radical R_1 peut être protégé par un groupement arylseleno tel qu'un groupement phénylseleno,
 - la déprotection peut être effectuée par oxydation au moyen d'un peroxyde tel que le peroxyde d'hydrogène en l'absence de solvant ou bien au sein d'un solvant ou d'un mélange de solvants organiques tel que le mélange méthanol-dichlorométhane,
 - 55 - la réaction du composé de formule (V) avec le composé de formule (VI) ou (VI') est effectuée dans un solvant organique tel que le tétrahydrofuranne, à basse température,
 - la base forte utilisée peut être le butyllithium.

Les produits de formule (I) présentent un caractère acide. On peut avantageusement préparer les sels d'addition des produits de formule (I) en faisant réagir, en proportions sensiblement stœchiométriques, une base minérale ou organique avec lesdits produits de formule (I). Les sels peuvent être préparés sans isoler les acides correspondants.

Les produits, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques. On note en particulier une remarquable activité anti-inflammatoire. Ils inhibent d'une part les phénomènes inflammatoires provoqués par des agents irritants, et d'autre part les réactions d'hypersensibilité retardée, en empêchant l'activation des cellules immunitaires par un antigène spécifique.

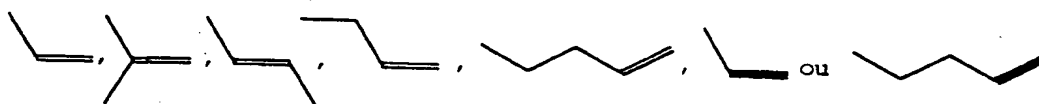
Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides répondant à la formule (I), ainsi que de leurs sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

La présente invention a aussi également pour objet l'application à titre de médicaments des nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides tels que définis par la formule générale (I), ainsi que de leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient notamment les médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides répondant à la formule (I) dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, un radical méthyle, éthyle, terbutyle, méthoxy, méthylthio, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, pentafluoroéthyle, bromodifluorométhoxy, cyano, nitro, un groupement phénoxy, 4-chlorophénoxy ou R_4 et R_5 forment ensemble un groupement $-O-CH_2-O-$, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R_1 , R_3 , R_6 et R_7 ont la signification déjà indiquée, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient plus particulièrement ceux répondant à la formule (I) ci-dessus dans laquelle R_1 représente un groupement:



R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, de chlore ou de brome, un radical méthyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, nitro, cyano ou un groupement phénoxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments préférés de l'invention, on retient tout particulièrement :

- 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hexa-2,5-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhoxyphényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-bromophényl)-penta-2,4-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2-én-6-ynamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-hexa-2,5-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(3-méthyl-4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide;
- 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide;

ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Ces médicaments trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et des maladies inflammatoires chroniques d'origine immune ou non (greffes, transplantations d'organes, uvéites, cancers ou autres maladies liées à l'immunologie.

La dose usuelle variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être par exemple, de 0,1 mg à 200 mg par jour, par voie orale.

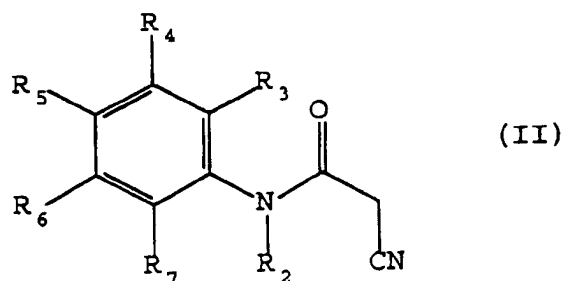
L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

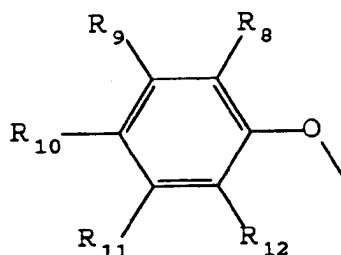
Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ;

elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Certains produits de formule (II) sont décrits dans la demande de brevet européen n° 91402890.7 déposée par la demanderesse le 29 octobre 1991. Certains produits de formule (II) sont nouveaux et l'invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux les produits de formule (II):



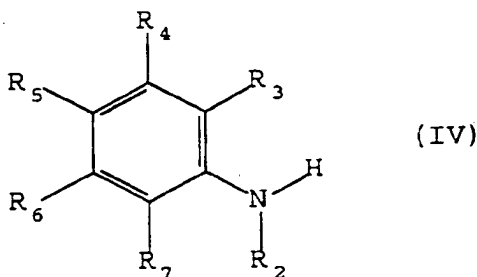
dans laquelle R_2 a la signification indiquée précédemment, l'un des substituants R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupement



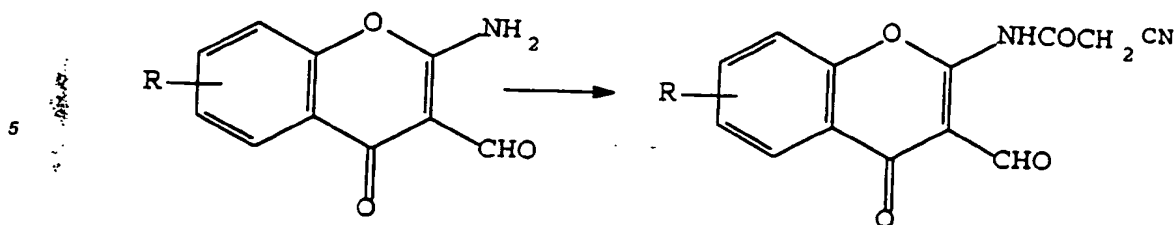
tel que défini ci-dessus, les autres substituants ayant la signification indiquée précédemment.

Parmi les produits de formule (II), on peut citer plus particulièrement :
le [4-(4'-chlorophénoxy)phényl]-cyanoacétanilide; et
le [4-(4'-trifluorométhylphénoxy)phényl]-cyanoacétanilide;
ou encore le 4-trifluorométhoxycyanoacétanilide.

Les produits de formule (II) peuvent être préparés comme indiqué dans la demande de brevet européen N° 91402890.7 déposée par la demanderesse le 29 Octobre 1991, au départ de produits de formule (IV):



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 ont la signification déjà indiquée, selon un mode opératoire analogue à celui décrit par A. Nohara, T. Ishiguro et al dans J. Med. Chem. (1985) 28 (5), 559-566 selon le schéma suivant :



10 Les produits de formule (IV) utilisés au départ du procédé sont en général des produits connus ou peuvent être préparés par diazotation (réaction d'un sel de diazonium avec un sel de métal alcalin ou de cuivre, approprié (chlorure de cuivre, iodure de potassium, cyanure de sodium), puis réduction des nitroanilines correspondantes selon un procédé connu de l'homme de métier.

15 Les nitroanilines utilisées peuvent être préparées comme indiqué par exemple dans TP. Sura et al. Synthetic communications (1988) 18 (16-17) 2161-5.

Certaines anilines de formule (IV) peuvent être préparées selon le brevet européen EP. 206951 ou par réduction de nitrobenzènes correspondants qui sont connus en général.

Certains nitrobenzènes sont nouveaux et peuvent être préparés comme indiqué ci-après dans les exemples.

20 Les composés de formule (V) utilisés dans le procédé ci-dessus sont en général des produits connus ou peuvent être préparés selon le procédé décrit dans la demande de brevet n° WO.91/17748.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif, des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

25 **EXEMPLE 1: 2-Cyano-3-hydroxy 4-méthyl-N-(4trifluorométhylphényl)pent-2,4-diénamide (Méthode F).**

On a préparé le produit attendu à partir des produits de départ appropriés en utilisant la méthode décrite à l'exemple 8.

30 **EXEMPLE 2: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)pent-2,4-diénamide (methode C).**

Stade A : 2-cyano 3-hydroxy 5-phénylseleno N-(4-trifluorométhylphényl) penta-2,4-diénamide.

35 On mélange sous azote 7 g de 4'-trifluorométhylcyano acétanilide dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne en ajoutant 0,02 g d'imidazole et 2,3 g d'hydrure de sodium. On agite 2 heures à température ambiante, refroidit à -78°C et ajoute 9,11 g de chlorure de 3-(phénylseleno)propionyle préparé comme indiqué dans J. Med. Chem. (1988) 31 1190-6. On agite à -78°C pendant 90 minutes, verse dans un mélange acide chlorhydrique/glace et filtre. On dissout le résidu solide dans le chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et élimine le solvant sous pression réduite. Après trituration dans l'éther éthylique, on obtient 13,4 g de produit attendu.

40 Stade B : 2-Cyano-3-hydroxy N-(4-trifluorométhylphényl)pent-2,4-diénamide (methode C).

45 On refroidit à 0°C, 8 g de produit obtenu au stade A dans 200 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 4 cm³ d'eau oxygénée à 30% et agite 30 minutes la suspension de selenoxyde obtenue. On dilue avec 40 cm³ de méthanol et 200 cm³ de chlorure de méthylène, agite 1 heure à température ambiante et filtre sur silice. On élimine le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans l'éther éthylique et obtient 2,8 g de produit attendu.

50 **EXEMPLE 3: 2-Cyano-3-hydroxy 4-méthyl N-(4-bromo-3-méthylphényl)pent-2,4-diénamide (methode A).**

55 On agite sous azote 6,3 g de 4'-bromo 3'-méthylcyano acétanilide en solution dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne en ajoutant 0,02 g d'imidazole et 1,85 g d'hydrure de sodium. On agite la suspension pendant 1 heure à température ambiante, refroidit à -78°C, ajoute 2,95 cm³ de chlorure de métacryloyle fraîchement distillé, et agite à -20°C pendant 90 minutes. On verse dans un mélange acide chlorhydrique/glace et filtre. On dissout le résidu solide dans du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et élimine le solvant sous pression réduite. On obtient 8 g de produit attendu.

EXAMPLE 4: 2-Cyano-3-hydroxy N-(4-trifluorométhylphényl)pent-2,4-diénamid (méthode E).

On mélange sous azote 5 g de 4'-trifluorométhylcyano acétanilide dans 150 cm³ de tétrahydrofuranne et ajoute 2 g d'hydrure de sodium. On agite 1 heure à température ambiante et refroidit à -70°C. Au ballon contenant le milieu réactionnel, on adapte un condenseur acétone/glace relié à un appareil à distillation chargé de 3,01 cm³ d'acide propiolique et 15 g de fluorure de benzoyle tel que décrit dans JACS (1974) 96 (18) 5855-9. On chauffe à 150°C et le fluorure de propionyle libéré condense dans la solution du carbanion. On agite à 70°C pendant 1 heure, verse dans un mélange acide chlorhydrique/glace, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et élimine le solvant sous pression réduite. Après trituration dans l'éther éthylique et chromatographie des liqueurs mères sur silice (éluant : chlorure de méthylène), on obtient 2,49 g de produit attendu.

EXAMPLE 5: (E)-2-Cyano-3-hydroxy N-(1-trifluorométhylphényl)hex-2,4-diénamide (méthode B).

On mélange sous azote 6 g de 4'-trifluorométhylcyano acétanilide dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne en ajoutant 0,02 g d'imidazole et 1,95 g d'hydrure de sodium. On agite 2 heures à température ambiante, refroidit à -78°C et ajoute 3,06 g de chlorure de crotonyle fraîchement distillé. On agite à -78°C pendant 2 heures, verse dans un mélange acide chlorhydrique/glace et filtre. On dissout le résidu solide dans le chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et élimine le solvant sous pression réduite. On obtient 7,65 g de produit attendu.

EXAMPLE 6: 2-Cyano-3-hydroxy N-(4-trifluorométhylphényl)hex-2,5-diénamide (méthode D).

On mélange sous azote 6 g de 4'-trifluorométhylcyano acétanilide dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne et ajoute 1,95 g d'hydrure de sodium. On agite 30 minutes à température ambiante, refroidit à -50°C et ajoute 3,3 g de chlorure de 3-butenyle préparé comme indiqué dans J. Chem. Soc. (1948) 661. On agite à -50°C pendant 2 heures, verse dans un mélange acide chlorhydrique/glace et filtre. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène), on obtient 2,4 g de produit attendu.

EXAMPLE 7: 2-Cyano-3-hydroxy 4-méthyl N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)pent-2,4-diénamide.

On a préparé le produit attendu à partir des produits de départ appropriés en utilisant la méthode décrite à l'exemple 8.

EXAMPLE 8: 2-Cyano-3-hydroxy 4-méthyl N-(4-trifluorométhoxyphényl)pent-2,4-diénamide (méthode F).

On agite sous azote 0,5 g de 4'-trifluorométhoxycyano acétanilide en solution dans 22 cm³ de tétrahydrofuranne en ajoutant une quantité catalytique d'imidazole et 0,15 g d'hydrure de sodium. On agite la suspension pendant 10 minutes à température ambiante, refroidit à -78°C, ajoute 0,24 cm³ de chlorure de métacrynoyle fraîchement distillé, et agite pendant 30 minutes. On ajoute 0,3 cm³ d'acide acétique glacial, agite de nouveau 30 minutes. On verse dans de l'acide chlorhydrique glacé, filtre, rince avec 3 fois 5 cm³ d'eau et 5 cm³ d'éther et obtient après séchage 575 mg de produit attendu.

EXAMPLE 9: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl N-(4-(4'-chlorophenoxy)phényl)-penta-2,4-dienamide.

On a préparé le produit attendu à partir des produits de départ appropriés sans utiliser d'imidazole en opérant selon la méthode décrite à l'exemple 8.

EXAMPLE 10: 2-Cyano-3-hydroxy 4-méthyl N-[4-bromophényl]pent-2,4-diénamide. (méthode F).

On a préparé le produit attendu à partir des produits de départ appropriés en utilisant la méthode décrite à l'exemple 8.

EXAMPLE 11: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-[4-(4'-trifluorométhylphénoxy)phényl]-penta-2,4-diénamid

On a préparé le produit attendu à partir des produits de départ appropriés en utilisant la méthode décrite à l'exemple 8.

EXEMPLE 12: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide (Méthode G).

On dissout 6,75 g de 5-méthyl-4-[N-(4-trifluorométhyl)phényl]carbamoyl-isoxazole dans 500 cm³ de tétrahydrofurane sous atmosphère inerte. On refroidit à -78°C, ajoute 32 cm³ d'une solution 2,5N de butyllithium dans l'hexane, agite 90 minutes, ajoute 10,8 cm³ d'iodure d'allyle, poursuit l'agitation pendant 2 heures; ajoute 20 cm³ d'eau et laisse revenir à 0°C. On ajoute alors, 500 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ d'acide chlorhydrique (1N), sépare la phase organique, la lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. Après cristallisation, du mélange acétone/eau/acide chlorhydrique, on obtient 6,35 g de produit attendu. F = 145°C.

EXEMPLE 13: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-chloro-3-méthylphényl)-hepta-2,6-diénamide.

On a obtenu 7,5 g de produit attendu à partir du 5-méthyl-4-(N-(4-chloro-3-méthyl)-phényl)carbamoyl-isoxazole en utilisant la méthode décrite à l'exemple 12 (Méthode G). F = 134°C.

EXEMPLE 14: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2-èn-6-ynamide.

On a obtenu 4 g de produit attendu à partir du 5-méthyl-4-(N-(4-trifluorométhyl)-phényl)carbamoyl-isoxazole en opérant selon la méthode décrite à l'exemple 12 (Méthode G) et en utilisant l'iodure de propargyle comme agent d'alkylation. F = 172°C.

EXEMPLE 15: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-chloro-3-méthylphényl)-hepta-2-èn-6-ynamide.

On a obtenu 3,2 g de produit attendu à partir du 5-méthyl-4-(N-(4-chloro-3-méthyl)-phényl)carbamoyl-isoxazole en opérant selon la méthode décrite à l'exemple 12 (Méthode G) et en utilisant l'iodure de propargyle comme agent d'alkylation. F = 147°C.

En opérant comme indiqué dans l'exemple 3 (Méthode A) ou 6 (Méthode D) à partir des produits appropriés, on a préparé les produits suivants :

EXEMPLE 16: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-chlorophényl)penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 17: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-iodophényl)penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 18: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-fluorophényl)penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 19: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(3-méthyl-4-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 20: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-cyanophényl)-penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 21: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-nitrophényl)-penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 22: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhoxyphényl)-hexa-2,5-diénamide (Méthode D).

EXEMPLE 23: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylthiophényl)-hexa-2,5-diénamide (Méthode D).

EXEMPLE 24: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-hexa-2,5-diénamide (Méthode D).

EXEMPLE 25: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-fluorophényl)-hexa-2,5-diénamide (Méthode D).

EXEMPLE 26: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(3,4-difluorophényl)-hexa-2,5-diénamide (Méthode D).

EXEMPLE 27: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(2,4-difluorophényl)-hexa-2,5-diénamide (Méthode D).

EXEMPLE 28: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(3-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 29: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(3,4-difluorophényl)-penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 30: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(3-chloro-4-fluorophényl)-penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 31: 2-Cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(3,4-dichlorophényl)-penta-2,4-diénamide (Méthode A).

EXEMPLE 32: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-chlorophényl)-hepta-2,6-diénamide.

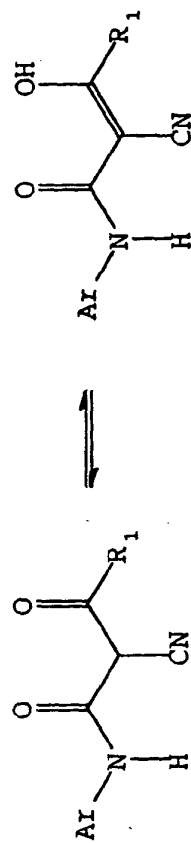
On a obtenu 4,3 g du produit attendu à partir du 5-méthyl-4-(N-(4-chlorophényl)carbamoyl-isoxazole en opérant selon la méthode décrite à l'exemple 12 (Méthode G). F = 138°C.

EXEMPLE 33: 2-Cyano-3-hydroxy-N-(3-méthyl-4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide.

On a obtenu 4,29 g de produit attendu à partir du 5-méthyl-4-(N-(4-trifluorométhyl-3-méthyl)-phényl)carbamoyl-isoxazole en opérant selon la méthode décrite à l'exemple 12 (Méthode G). F = 133°C.

Les analyses spectrométriques, les rendements, les points de fusion et les résultats de la microanalyse de ces composés sont donnés dans le tableau I.

TABLEAU I



Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule P.M.	Analyse & Calc. Trouvé
1			69 Méthode F	191-193	3275(NH), 2220(CN), 1630, 1598, 1541, 1320, 1106, 1062, 832.	CDCl ₃ 17.09 (1H, s); 7.44 (2H, d); 7.21 (2H, d); 3.34 (3H, s); 2.13 (1H, m); 1.26 (2H, m); 1.05 (2H, m).	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ ⁻ N ₂ O ₂ 296.25	C 56.76 H 3.74 F 19.24 N 9.46 O 10.80
2			54 Méthode C	206-208	3300(NH), 2215(CN), 1632, 1604, 1550, 1530, 1412, 1332, 1321, 1111, 1069, 837.	DMSO-d ₆ 12.17 (1H, s); 7.81 (2H, d); 6.88 (1H, dd); 6.20 (1H, dd); 5.69 (1H, dd).	C ₁₃ H ₉ F ₃ ⁻ N ₂ O ₂ 282.22	C 55.33 H 3.21 F 20.20 N 9.93 O 11.34
3			100 Méthode A	143-144	3300(NH), 2220(CN), 1608, 1542, 1481, 1357, 1310, 1028, 935.	CDCl ₃ 15.90 (1H, s); 7.73 (1H, s); 7.52 (1H, d); 7.39 (1H, d); 7.23 (1H, dd); 6.04 (1H, s); 5.31 (1H, s); 2.41 (3H, s); 2.08 (3H, s).	C ₁₄ H ₁₃ Br ⁻ N ₂ O ₂ 321.18	C 52.36 H 4.08 Br 24.88 N 8.72 O 9.96

TABLEAU I (suite)

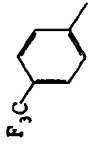

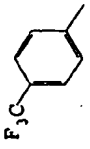

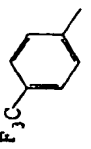

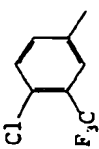

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule P.M.	Analyse % Calc. Trouvé
4			40 Méthode E	170 dec	3290(NH), 2215(CN), 2109, 1622, 1604, 1324, 1259, 1141, 1100, 1064.	DMSO-d ₆ 11.96(1H,s); 7.74(2H,d); 7.62(2H,d); 4.23(1H,s).	C ₁₃ H ₇ F ₃ N ₂ O ₂ 280.21	C 55.72 H 2.52 F 20.34 N 10.00 O 11.42 55.41 2.63 20.35 9.99 -
5			99 Méthode B	210-220 subl.	3315(NH), 2219(CN), 1650, 1631, 1610, 1565, 1555, 1330, 1160, 1118, 1072, 842.	DMSO-d ₆ 11.24(1H,s); 9.15(1H,s); 7.84(2H,d); 7.72(2H,d); 6.97(1H,ext); 6.56(1H,dd); 1.99(3H,dd).	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ 296.25	C 56.76 H 3.74 F 19.24 N 9.46 O 10.80 56.40 3.88 18.82 9.42 -
6			31 Méthode D	166-168	3300(NH), 2215(CN), 1629, 1588, 1552, 1381, 1322, 1163, 1120, 1071, 848.	CDCl ₃ 15.49(1H,s); 7.93(1H,s); 7.64(4H,s); 5.90(1H,m); 5.33(2H,m); 3.38(3H,d).	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ 296.25	C 56.76 H 3.74 F 19.24 N 9.46 O 10.80 56.71 3.79 19.07 9.50 -
7			63 Méthode F	159	3280(NH), 2205(CN), 1620, 1580, 1550, 1510, 1478, 1450, 1350, 1312, 1300, 1260, 1221, 1170, 1130, 1026, 950, 932, 893, 878, 820.	DMSO-d ₆ 12.05(1H,s); 8.28(1H,m); 7.72(2H,m); 5.40(1H,s); 5.33(1H,s); 1.93(3H,s).	C ₁₄ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ 330.70	C 50.85 H 3.05 Cl 10.72 F 17.23 N 8.47 O 9.68 50.99 3.11 - - 8.53 -

TABLEAU I (suite)

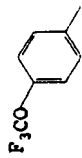

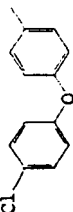

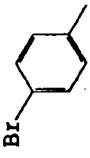

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule P.M.	Analyse % Calc. Trouvé
8			90 Mé- thode F	156	2290, 2210, 1630, 1610, 1550, 1500, 1450, 1410, 1110, 960, 935, 910, 835, 805, 780.	DMSO-d ₆ 11.38 (1H, s); 7.70 (2H, d); 7.36 (2H, d); 5.55 (2H, d); 1.97 (1H, d).	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ - N ₂ O ₃ 312.25	C 53.85 H 3.55 F 18.25 N 8.97 O 15.37 54.07 3.72 - 8.96 -
9			58 Mé- thode F	115-116	3270, 2214, 1602, 1580, 1549, 1502, 1483, 1454, 1416, 1370, 1317, 1298, 1280, 1249, 1229, 1163, 1088, 1008, 843, 823.	CDCl ₃ 2.09 (3H, s); 5.68 (1H, s); 6.04 (1H, s); 6.95 (2H, d+v, J=9.2Hz); 7.31 (2H, d+v, J=9.0Hz); 7.46 (2H, d+v, J=9.0Hz); 7.75 (1H, br s); 15.97 (1H, s).	C ₁₉ H ₁₅ Cl- N ₂ O ₃ 354.80	C 64.32 H 4.26 Cl 9.99 N 7.90 O 13.53 64.41 4.33 9.98 7.90 13.38
10			65 Mé- thode F	148	3300, 2220, 1875, 1635, 1480, 1450, 1400, 1370, 1310, 1285, 1240, 1172, 1107, 1065, 1005, 935, 910, 809, 780, 767.	DMSO-d ₆ 11.08 (1H, s); 7.54 (4H, m); 5.62 (2H, d); 1.98 (3H, s).	C ₁₃ H ₁₁ Br- N ₂ O ₂ 307.15	C 50.84 H 3.61 Br 26.00 N 9.12 O 10.42 51.20 3.67 - 8.79 -

TABLEAU I (suite)

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule P.M.	Analyse & Tr uvé
11			69 Méthode F	155	3272, 2214, 1604, 1552, 1501, 1367, 1333, 1316, 1290, 1253, 1233, 1196, 1170, 1156, 1115, 1102, 1060, 1012, 834.	CDCl ₃ 2.09(3H,s); 5.68(1H,s); 6.05(1H,s); 7.03- 7.11(4H,m); 7.51(2H,d, J=8.80Hz); 7.59(2H,d,J=8.60Hz); 7.78(1H, s,NH); 15.93 (1H,s,OH).	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ - N ₂ O ₃ 388.35	C 61.86 H 3.89 N 7.21 O 12.36 F 14.68 61.73 3.95 7.19 12.60 14.53
12			82 Méthode G	145	3300(NH), 2220(CN), 1630, 1590, 1555, 1415, 1390, 1315, 1265, 1190, 1165, 1130, 1117, 1070, 1010, 845.	DMSO-d ₆ 2.25- 2.7 (4H,m); 4.98-5.15 (2H, m); 5.88(1H, m); 7.65 and 7.78 (4H, AA'BB'); 11.2 (1H,s).	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ - N ₂ O ₂ 310.28	C 58.07 H 4.22 N 9.03 O 10.31 F 18.37
13			66 Méthode G	134	3300(NH), 2215(CN), 1590, 1550, 1480, 1310, 1045, 990, 920, 865, 820, 810.	DMSO-d ₆ 2.25- 2.7 (7H,m); 4.95-5.15 (2H,m); 5.85(1H,m); 7.27-7.55 (3H,m); 10.7(1H,s).	C ₁₅ H ₁₅ Cl- N ₂ O ₂ 290.75	C 61.97 H 5.20 N 9.63 O 11.01 Cl 12.19
14			52 Méthode G	172	3310(NH), 2220(CN), 1630, 1590, 1550, 1415, 1325, 1160, 1120, 1070, 840.	DMSO-d ₆ 2.5 and 2.75 (2H each,m); 2.85 (1H,t, J=2.5Hz); 7.64 and 7.78 (4H, AA'BB'); 11.15(1H,s).	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ - N ₂ O ₂ 308.26	C 58.45 H 3.60 N 9.09 O 10.38 F 18.49

TABLEAU I (suite)

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule P.M.	Analyse % Calc. Trouvé
15			44 Méthode G	147	3310(NH), 2220(CN), 1610, 1600, 1590, 1555, 1490, 1315, 825.	DMSO-d ₆ 2.29 (3H, s); 2.5 and 2.74 (2H each, m); 2.85 (1H, t, J=2.5Hz); 7.28-7.55 (3H, m); 10.8(1H, s).	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	C 62.40 H 4.54 N 9.70 O 11.08 Cl 12.28
16			85 Méthode A	149-151	3300(NH), 2210(CN), 1890, 1650, 1495, 1460, 1415, 1380, 1325, 1295, 1250, 1180, 1120, 1100, 1095.	DMSO-d ₆ 11.00(1H, s); 7.60 (2H, m); 7.43 (2H, m); 5.64 (2H, d); 1.98 (3H, s).	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl 262.83	C 59.44 H 4.22 N 10.69 Cl 13.49
17			68 Méthode A	154-157	3300(NH), 2230(CN), 1620, 1590, 1560, 1530, 1480, 1465, 1390, 1360, 1310, 1285, 1230, 1110, 1060.	DMSO-d ₆ 11.46(1H, s); 7.61 (2H, d); 7.44 (2H, d); 5.48 (2H, d); 1.94 (3H, s).	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ I 354.15	C 44.09 H 3.13 N 7.91 I 35.83
18			70 Méthode A	111-112	3310(NH), 2210(CN), 1880, 1690, 1620, 1550, 1505, 1460, 1415, 1370, 1320, 1270, 1220, 1155, 1100, 1015, 940, 830.	DMSO-d ₆ 11.05(1H, s); 7.57 (2H, m); 7.19 (2H, m); 5.60 (2H, d); 1.95 (3H, s).	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ F 246.24	C 63.41 H 4.50 N 11.38
								63.50 4.80 10.96

TABLEAU I (suite)

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule P.M.	Analyse % Calc. Trouvé
19			84 Méthode A	147-149	3280(NH), 2190(CN), 1635, 1600, 1530, 1440, 1390, 1350, 1300, 1250, 1230, 1140, 1110, 1090, 1030, 820.	DMSO-d ₆ 11.50(1H,s); 7.62 (3H,s); 5.48 (2H,d); 2.45 (3H,s); 1.97 (3H,s).	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ 310.27	C 58.07 H 4.22 N 9.03 O 10.31 F 18.37
20			77 Méthode A	175-177	3290(NH), 2220(CN), 1915, 1695, 1600, 1580, 1550, 1460, 1415, 1380, 1330, 1310, 1280, 1250, 1190, 1110, 1015.	DMSO-d ₆ 12.29(1H,s); 7.75 (4H,s); 5.35 (2H,d); 1.92 (3H,s).	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ 253.26	C 66.40 H 4.38 N 16.59 O 12.63
21			85 Méthode A	208-210	3320(NH), 2200(CN), 1635, 1610, 1560, 1500, 1340, 1305, 1245, 1180, 1105, 990, 940, 850.	DMSO-d ₆ 12.48(1H,s); 8.22 (2H,d); 7.80 (2H,d); 5.37 (2H,d); 1.92 (3H,s).	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₄ 273.24	C 57.14 H 4.06 N 15.38 O 15.20
22			70 Méthode D	148-150	3280(NH), 2185(CN), 1596, 1578, 1545, 1495, 1280, 1190, 1130.	CDCl ₃ 15.60(1H,s); 7.68 (1H,s); 7.52 (2H,m); 7.24 (2H,d); 5.93 (1H,m); 5.32 (2H,m); 3.37 (2H,d).	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ F ₃ 312.26	C 53.85 H 3.55 N 8.97 F 18.25

TABLEAU I (suite)

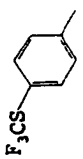
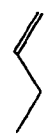
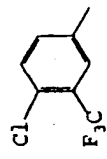

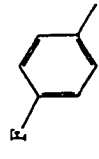

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule M.wt	Analyse % Calc. Trouvé
23			73 Méthode D	145-147	3260(NH), 2187(CN), 1590, 1580, 1568, 1530, 1478, 1391, 1368, 1303, 1279, 1170, 1142, 1120, 1110, 1072.	CDCl ₃ 15.52 (1H, s); 7.74 (1H, s); 7.60 (4H, m); 5.94 (1H, m); 5.34 (1H, d, J=15.8Hz); 5.30 (1H, d, J= 10.2 Hz); 3.38 (2H, d, J= 6.8 Hz).	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₂ - SF ₃ 328.32	C 51.22 H 3.38 N 8.53 S 9.76 51.46 3.37 8.65 9.66
24			61 Méthode D	160-162	3301(NH), 2224(CN), 1629, 1587, 1551, 1487, 1381, 1323, 1177, 1144, 1132.	CDCl ₃ 15.42 (1H, s); 7.90 (1H, d, J= 2.6 Hz); 7.82 (1H, s); 7.69 (1H, m); 7.51 (1H, d, J= 8.6 Hz); 5.89 (1H, m); 5.31 (2H, m); 3.38 (2H, d, J= 6.8 Hz).	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂ F- 3Cl 330.70	C 50.85 H 3.05 N 8.47 Cl 10.72 F 17.24 50.79 3.09 8.44 10.71 17.28
25			55 Méthode D	129-131	3320(NH), 2218(CN), 1595, 1568, 1513, 1418, 1385, 1321, 1267, 1217, 835.	CDCl ₃ 15.72 (1H, s); 7.64 (1H, s); 7.45 (2H, m); 7.10 (2H, m); 5.89 (1H, m); 5.31 (2H, dd, J =15.6, 11Hz); 3.37 (2H, d, J= 6.6 Hz).	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ F 246.24	C 63.41 H 4.50 N 11.38 F 7.72 63.37 4.57 11.44 7.82

TABLEAU I (suite)

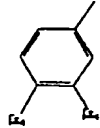

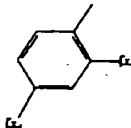

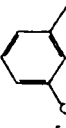

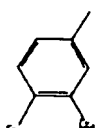

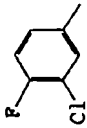

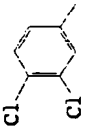

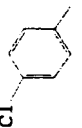

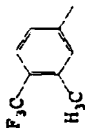

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F °C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule M.wt	Analyse & Calc.	Trouvé
26			48 Méthode D	135-136	3289(NH), 2220(CN), 1599, 1564, 1518, 1439, 1391, 1290, 1252, 1217.	CDCl ₃ 15.52 (1H, s); 7.56 (2H, m); 7.13 (2H, m); 5.89 (1H, m); 5.30 (2H, dd, J=17, 9.8 Hz); 3.37 (2H, d, J=6.8 Hz).	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ F ₂ 264.23	C 59.09 H 3.81 N 10.60 F 14.38	59.08 3.89 10.62 14.44
27			38 Méthode D	68-69	3297(NH), 2226(CN), 1597, 1562, 1510, 1385, 1262, 966, 933.	CDCl ₃ 15.40 (1H, s); 7.99 (1H, m); 7.67 (1H, s); 6.93 (2H, m); 5.93 (1H, m); 5.35 (2H, dd, J=16.8, 11 Hz); 3.38 (2H, d, J=6.8 Hz).	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ F ₂ 264.23	C 59.09 H 3.81 N 10.60 F 14.38	59.39 3.97 10.47 13.98
28			76 Méthode A	131-3	3302(NH), 2214(CN), 1640, 1551, 1497, 1370, 1324, 1275, 1171, 1128.	CDCl ₃ 15.80 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.69 (1H, m); 7.48 (2H, m); 6.05 (1H, s); 5.69 (1H, m); 2.09 (3H, s).	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₂ F ₃ 296.26	C 56.76 H 3.74 N 9.45 F 19.24	56.67 3.82 9.43 19.21
29			65 Méthode A	155-6	3310(NH), 2212(CN), 1642, 1561, 1518, 1441, 1373, 1290.	CDCl ₃ 15.78 (1H, s); 7.84 (1H, s); 7.56 (1H, m); 7.16 (2H, m); 6.03 (1H, s); 5.69 (1H, m); 2.09 (3H, t, J=1.0 Hz).	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ F ₂ 264.23	C 59.09 H 3.81 N 10.60 F 14.38	58.91 3.85 10.59 14.41

TABLEAU I (suite)

Ex	Ar	R ₁	Rendt %	F° C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN δ	Formule M.wt	Analyse % Calc. Trouvé
30		 H ₃ C	83 Mé-thode A	198-200	3291(NH), 2212(CN), 1638, 1603, 1547, 1503, 1368.	CDCl ₃ 15.73 (1H, s); 7.71 (2H, m); 7.30 (2H, m); 6.05 (1H, s); 5.69 (1H, m); 2.09 (1H, s).	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ - ClF 280.68	C 55.63 H 3.59 N 9.98 Cl 12.63 F 6.77
31		 H ₃ C	83 Mé-thode A	181-3	3302(NH), 2220(CN), 1636, 1607, 1568, 1539, 1479, 1368, 1310, 953, 939.	CDCl ₃ 15.71 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.78 (1H, d, J=2.4 Hz); 7.44 (1H, d, J=8.6 Hz); 7.30 (1H, dd); 6.05 (1H, s); 5.70 (1H, m); 2.09 (3H, s).	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ - Cl ₂ 297.14	C 52.55 H 3.39 N 9.43 Cl 23.86
32			62 Mé-thode G	138	3290(NH), 2220(CN), 1600, 1590, 1560, 1550, 1390, 1310, 1090, 1010, 830.	DMSO-d ₆ 2.25-2.7 (4H, m); 4.95-5.17 (2H, m); 5.85 (1H, mc); 7.38 and 7.58 (4H, AA'BB'); 10.6 (1H, s).	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl 262.72	C 60.77 H 4.74 N 10.12 O 11.56 Cl 12.81
33			53 Mé-thode G	133	3300(NH), 2220(CN), 1595, 1555, 1410, 1305, 1160, 1120, 1045, 840.	DMSO-d ₆ 2.25-2.65 (7H, m); 4.95-5.15 (2H, m); 5.85 (1H, m); 7.7-7.63 (3H, m); 11.3 (1H, s).	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₂ F ₃ 324.30	C 59.26 H 4.66 N 8.64 O 9.87 F 17.57

EXEMPLE 34 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Composé de l'exemple 1 20 mg
 - Excipient q.s.p. pour un comprimé terminé à 150 mg
- (Detail de l'excipient: lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

EXEMPLE 35 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Composé de l'exemple 2 20 mg
- Excipient q.s.p. pour un comprimé terminé à 150 mg

(Detail de l'excipient: lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

15 ETUDE PHARMACOLOGIQUE**Méthodes de tests biochimiques.****1er test**

20

Oedème de la patte de rat (PO-R) induit par de la carragénine.

Une heure après l'administration orale des composés du test ou du véhicule témoin à des groupes de rats (n = 6-12, CFHB mâles, d'un poids entre 160-180 g), on injecte 1 mg de carragénine dissoute dans 0,2 ml de solution saline dans le coussinet digital de la patte arrière droite. Les pattes contralatérales reçoivent les injections témoin de solution saline. Les réactions d'oedèmes des pattes sont évaluées trois heures plus tard.

25

2ème test

Oedème à hypersensibilité de type retard de la patte de souris (DTH-M).

30

Des groupes de souris (n = 8-10), mâles CD-1, d'un poids entre 25-30 g) sont sensibilisés par une injection sous-cutanée de 1 mg de sérum-albumine bovine méthylé (MBSA) dans des volumes de 0,2 ml d'une solution saline/émulsion d'adjuvant complet de Freund (FCA). Des groupes témoin négatifs reçoivent des injections de solution saline/émulsion de FCA. Les réactions DHT d'oedème de la patte sont évaluées 24 heures après le défi dans le coussinet digital de la patte arrière droite avec 0,1 mg de MBSA dans des volumes de 0,05 ml de solution saline le 7ème jour après la sensibilisation. Les pattes contralatérales reçoivent des injections témoin de solution saline. Les composés du test ou les véhicules témoin sont administrés oralement une fois par jour les 4ème, 5ème et 6ème jour et deux fois par jour le 7ème jour, 1 heure avant et 6 heures après le défi au MBSA.

35

40 3ème test

Oedème à hypersensibilité de type retard de la patte de rat (DTH-R).

45

Des groupes de rats (n = 8-12, mâles CFHB, d'un poids entre 160-180 g) sont sensibilisés par une injection sous-cutanée à la base de la queue avec des volumes de 0,1 ml de FCA. Des groupes témoin négatifs reçoivent une injection d'adjuvant incomplet de Freund. Les réactions DTH d'oedème de la patte sont évaluées 24 heures après le défi dans le coussinet digital de la patte arrière droite avec 0,4 mg d'un extrait antigène de Mycobacterium tuberculosis dans des volumes de 0,2 ml de solution saline le 7ème jour après la sensibilisation. Les pattes contralatérales reçoivent des injections témoin de solution saline.

50

Les composés du test sont administrés oralement une fois par jour les 4ème, 5ème et 6ème jour et deux fois par jour le 7ème jour, 1 heure avant et 6 heures après le défi antigénique.

Les résultats de ces tests sont donnés dans le tableau II.

Les doses sont données en unités de mg/kg p.o.

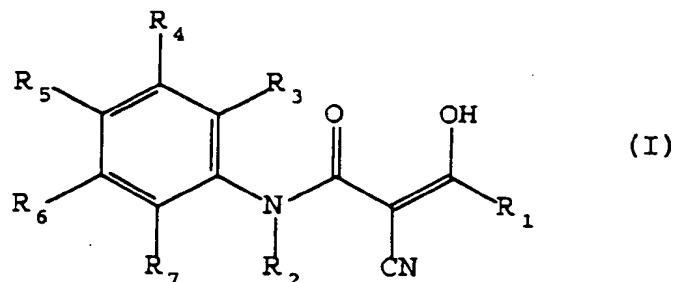
55

TABLEAU II

Exemple	Test 1		Test 2		Test 3		
	% inhibition	Dose	% inhibition	Dose	% inhibition	Dose	
5	1	31	(50)	54	(100)	78	(50)
	2	16	(50)	7	(100)	65	(50)
	3	30	(50)	36	(100)	20	(50)
	4	-24	(50)	45	(100)	4	(50)
	5	23	(50)	50	(100)	16	(50)
10	6	30	(50)	75	(30)	79	(50)
	7	43	(50)	62	(100)	65	(50)
	8	23	(50)	60	(100)	92	(50)
	9	12	(50)	44	(100)	64	(50)
	10	24	(50)	61	(100)	41	(50)
15	11	24	(50)	26	(100)	33	(10)
	12	-3	(10)	43	(30)	43	(10)
	13	24	(50)	62	(100)	-10	(50)
	14	14	(10)	66	(30)	28	(10)
	15	-	-	-	-	-	-
20	16	8	(50)	17	(100)	62	(50)
	17	-24	(50)	15	(100)	60/39	(50)
	18	15	(50)	19	(100)	9	(50)
	19	39	(50)	55/62	(100)	24	(50)
	20	7	(50)	47	(100)	26	(50)
25	21	-5	(50)	16	(100)	30	(50)
	22	11	(50)	16	(30)	78	(50)
	23	22	(50)	23	(30)	62	(50)
	24	-	-	64	(30)	78	(50)
	25	24	(50)	Toxic	(100)	46	(50)
30	26	39	(50)	Toxic	(100)	54	(50)
	27	14	(50)	6	(100)	7	(50)
	28	39	(50)	20	(100)	13	(50)
	29	39	(50)	18	(100)	34	(50)
	30	-	-	52	(100)	37	(50)
35	31	-	-	53	(100)	66	(50)
	32	-	-	-	-	-	-
	33	-	-	-	-	-	-

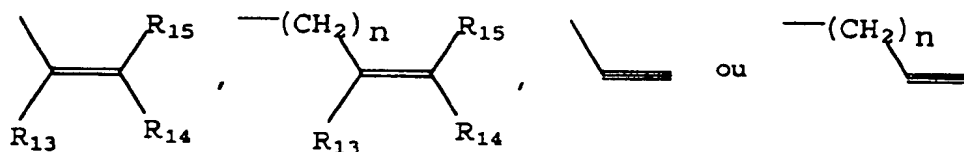
Revendications

1.- Nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-énamides répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- R_1 représente un groupement de formule:

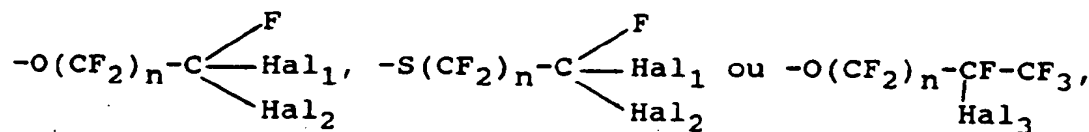
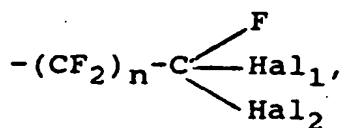


dans lequel R_{13} , R_{14} ou R_{15} représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,

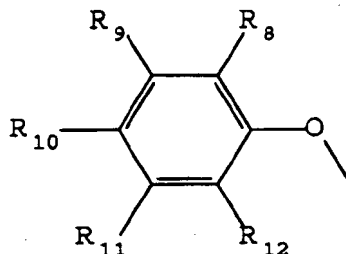
- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement nitro ou cyano, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkylcarbonyle linéaire ou ramifié renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical $-(CH_2)_m-CF_3$, $-O-(CH_2)_m-CF_3$, $-S-(CH_2)_m-CF_3$ dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3,

un radical $-CF_2-Hal$, $-OCF_2-Hal$,



dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 3, Hal , Hal_1 , Hal_2 et Hal_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène,

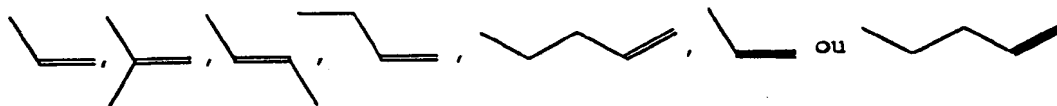
ou R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un groupement de formule :



dans lequel R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent l'une quelconque des valeurs indiquées ci-dessus pour R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ou R₄ et R₅ forment ensemble un groupement -O-CH₂-O et R₃, R₆ et R₇ ont la signification indiquée ci-dessus, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

2.- Nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides, tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, un radical méthyle, éthyle, terbutyle, méthoxy, méthylthio, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, pentafluoroéthyle, bromodifluorométhoxy, cyano, nitro, un groupement phénoxy, 4-chlorophénoxy ou R₄ et R₅ forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-, R₂ représente un atome d'hydrogène, ou un radical méthyle, R₁, R₃, R₆ et R₇ ont la signification déjà indiquée, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

3.- Nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides répondant à la formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R₁ représente un groupement :

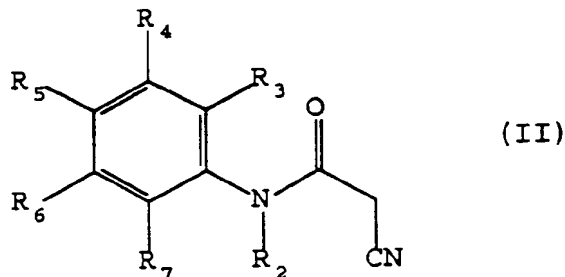


R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, de chlore ou de brome, un radical méthyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro ou un groupement phénoxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

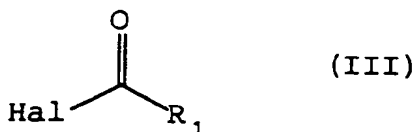
4.- L'un quelconque des produits de formule (I) dont les noms suivent :

2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide;
 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hexa-2,5-diénamide;
 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-penta-2,4-diénamide;
 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-trifluorométhoxyphényl)-penta-2,4-diénamide;
 2-cyano-3-hydroxy-4-méthyl-N-(4-bromophényl)-penta-2,4-diénamide;
 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2-én-6-ynamide;
 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-hexa-2,5-diénamide;
 2-cyano-3-hydroxy-N-(3-méthyl-4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide;
 2-cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluorométhylphényl)-hepta-2,6-diénamide;
 ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

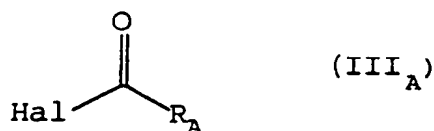
5.- Procédé de préparation des nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :



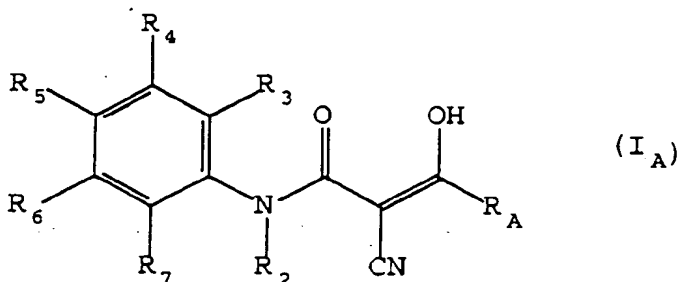
dans laquelle R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 et R_7 ont la signification indiquée à la revendication 1, avec successivement de l'hydruure de sodium, si nécessaire en présence d'un catalyseur, puis :
soit avec le composé de formule (III):



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 a la signification indiquée à la revendication 1, b) ou avec un composé de formule (III_A):

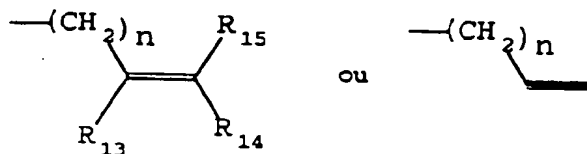


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_A représente un radical R_1 dûment protégé, pour obtenir un produit de formule (I_A):

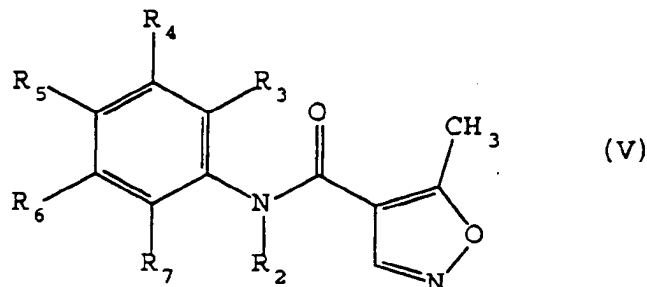


dans laquelle $R_A, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et R_7 ont la signification déjà indiquée, puis, le cas échéant, déprotège le produit de formule (I_A) ainsi obtenu, pour obtenir un produit de formule (I) correspondant, que l'on isole et si désiré salifie.

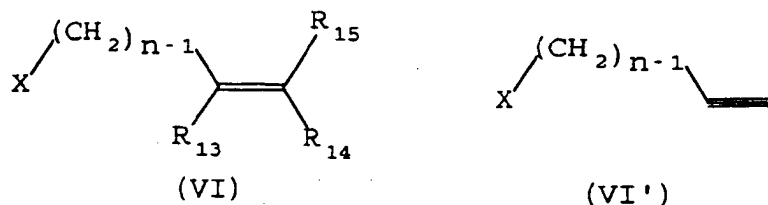
6.- Variante du procédé selon la revendication 5 pour la préparation des produits de formule (I) définie ci-dessus dans laquelle R_1 représente un groupe



dans lequel R_{13}, R_{14} et R_{15} ont la signification indiquée à la revendication 1 et n a la valeur 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (V):



15 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 ont la signification indiquée à la revendication 1 avec un composé de formule (VI) ou (VI') respectivement



25 dans laquelle X représente un groupement facilement éliminable et n, R_{13} , R_{14} et R_{15} ont la définition indiquée ci-dessus, en présence d'une base forte pour obtenir le produit de formule (I) correspondant que l'on isole et si désiré salifie.

7.- Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que :

- 30
- la réaction du produit de formule (II) avec l'hydruure de sodium est effectuée au sein d'un solvant organique anhydre tel que le tétrahydrofurane, en présence d'un catalyseur tel que l'imidazole,
 - la réaction avec le composé de formule (III) ou (III_A) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le tétrahydrofurane à basse température,
 - le radical R_1 peut être protégé par un groupement arylsélénio tel qu'un groupement phénylsélénio,
 - la déprotection peut être effectuée par oxydation au moyen d'un peroxyde tel que le peroxyde d'hydrogène en l'absence de solvant ou bien au sein d'un solvant ou d'un mélange de solvants organiques tel que le mélange méthanol-dichlorométhane.

8.- Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que :

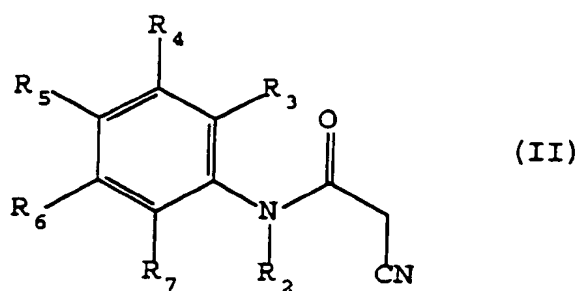
- 35
- dans le composé de formule (VI) ou (VI'), X représente un atome d'iode,
 - la réaction du composé de formule (V) avec le composé de formule (VI) ou (VI') est effectuée dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane, à basse température,
 - la base forte utilisée peut être le butyllithium.

9.- Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

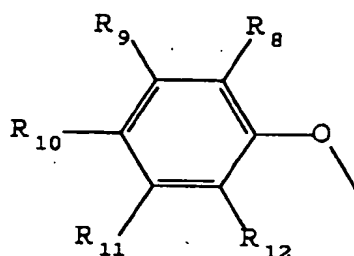
45 10.- Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux 2-cyano-3-oxo-énamides tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 4, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

11.- Compositions pharmaceutiques, caractérisés en ce qu'elles renferment à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 9 ou 10.

50 12.- A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (II) :



15 dans laquelle R_2 a la signification indiquée à la revendication 1, l'un des substituants R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupement



25 tel que défini à la revendication 1, les autres substituants ayant la signification indiquée à la revendication 1.

13.- A titre de produits industriels nouveaux, selon la revendication 12 :

- le [4-(4'-chlorophénoxy)phényl]-cyanoacétanilide;
- le [4-(4'-trifluorométhylphénoxy)phényl]-cyanoacétanilide.

14.- A titre de produits industriels nouveaux, selon la revendication 12 :

- le 4-trifluorométhoxycyanoacétanilide.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 93 40 0024

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	DE-A-2 555 789 (HOECHST AG) * le document en entier *	1,5,9-11	C07C255/23 C07C255/19 A61K31/275
D,P, X	EP-A-0 484 223 (ROUSSEL-UCLAF) * page 6, exemple 1; page 7, lignes 1-10 et ligne 24 *	14	
D,A, P	* le document en entier *	1,5,9-13	
A	EP-A-0 257 882 (LILLY INDUSTRIES LIMITED) * revendications 1-7 *	1,9	
A	US-A-4 346 097 (DIETRICH SCHWEISS ET AL.) * revendication 1 *	1,9	
D,A	WO-A-9 117 748 (HOECHST AG.) * le document en entier *	1,9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07C A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 22 FEVRIER 1993	Examinateur RUFET J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 150 (3.82) (P0402)